JURNAL LOCUS: Penelitian & Pengabdian
Volume 5 No. 11 November 2026, pp 10416-10427
E-ISSN 2829-7334
DOI: 10.58344/locus.v5i11.6496

Potensi Interaksi Senyawa *Fenolik Ocimum basilicum* dengan Reseptor 5-HT2A: Kajian *Molecular Docking* dan Prediksi ADME–Toksisitas

Harsoeni*, Hanief Al Hadi
Universitas Abulyatama, Indonesia
Email : drharsoeni@gmail.com*

Keywords:
5-HT2A; Ocimum Basilicum; Molecular Docking; ADMET; Phenolic Compounds.

This is an open access article under the CC BY-SA license.

Copyright © 2026 by Author. Published by Riviera Publishing

Abstract

Major depressive disorder remains a substantial public-health burden, while the serotonin 5-HT2A receptor represents a structurally characterized but pharmacologically complex target. This study re-examines the reported in silico interaction of three phenolic compounds associated with Ocimum basilicum—apigenin-7-O-glucuronide, dihydrokaempferol-3-glucoside and esculetin—with human 5-HT2A receptor (PDB: 6A93), supported by docking and absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADMET) predictions. The original study employed AutoDock Vina and web-based prediction platforms; this manuscript critically reinterprets its recorded numerical outputs without claiming a new computational run. Reported docking scores were −8.5, −7.2 and −6.5 kcal/mol, respectively, compared with −5.7 kcal/mol for vilazodone and −5.6 kcal/mol for vortioxetine. Estimated intestinal absorption was 15.25%, 36.32% and 86.29%, while predicted blood–brain barrier indices were −1.305, −1.260 and 0.025 log BB. Independent database checks revealed inconsistent molecular descriptors in the original Lipinski table. Docking scores suggest prioritization for further testing, not receptor antagonism or antidepressant efficacy. Ligand-identity verification, redocking, receptor functional assays and brain-exposure studies are needed before therapeutic conclusions can be drawn.

Kata Kunci:
5-HT2A; *Ocimum Basilicum*; Penambatan Molekuler; ADMET; Fenolik.

Abstrak

Depresi mayor merupakan masalah kesehatan yang penting, sedangkan reseptor serotonin 5-HT2A menjadi sasaran penelitian dengan farmakologi yang kompleks. Penelitian ini menelaah kembali hasil komputasional tiga senyawa fenolik yang dikaji terkait Ocimum basilicum, yaitu apigenin-7-O-glukuronida, dihidrokaempferol-3-glukosida, dan aeskuletin, terhadap reseptor 5-HT2A manusia (PDB: 6A93). Data asli berasal dari penambatan molekuler AutoDock Vina dan prediksi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, serta toksisitas (ADMET). Penyusunan ulang ini menggunakan hasil numerik yang dilaporkan tanpa mengklaim pengujian komputasi baru. Nilai afinitas penambatan masing-masing adalah −8,5; −7,2; dan −6,5 kkal/mol, sedangkan vilazodon dan vortioksetin berturut-turut −5,7 dan −5,6 kkal/mol. Prediksi absorpsi intestinal adalah 15,25%; 36,32%; dan 86,29%, dengan indeks sawar darah–otak sebesar −1,305; −1,260; dan 0,025 log BB. Pemeriksaan basis data independen menemukan ketidaksesuaian pada beberapa deskriptor molekul dalam tabel awal. Skor penambatan menunjukkan prioritas eksplorasi, bukan bukti antagonisme atau efektivitas antidepresan. Validasi identitas ligan,

penambatan ulang, uji fungsi reseptor, serta pengukuran paparan di otak diperlukan sebelum senyawa diusulkan sebagai kandidat terapeutik.

PENDAHULUAN

Depresi mayor melibatkan perubahan suasana hati, kognisi, energi, fungsi sosial, dan kesehatan fisik; beban gangguan ini masih besar di berbagai wilayah. Kajian beban penyakit global menunjukkan variasi angka kejadian menurut umur, jenis kelamin, dan karakteristik sosial ekonomi, sehingga angka prevalensi tunggal perlu selalu ditautkan pada tahun serta metode estimasinya (Yan et al., 2024). Pengobatan lini pertama belum selalu menghasilkan remisi, dan definisi depresi resistan pengobatan harus menggunakan kriteria klinis yang konsisten (Sforzini et al., 2022; Vas et al., 2023).

Sistem serotonergik mengatur sirkuit afek dan plastisitas saraf, namun mekanisme depresi tidak dapat direduksi menjadi penurunan serotonin saja. Aktivasi dan inhibisi reseptor 5-HT2A dapat menghasilkan konsekuensi farmakologis berbeda bergantung pada keadaan reseptor, jalur sinyal, dan konteks klinis (Vahid-Ansari & Albert, 2021; Zięba et al., 2022; Casey et al., 2022). Pemahaman struktur reseptor terikat ligan menunjukkan adanya konfigurasi aktif maupun inaktif yang relevan untuk skrining molekuler (Kim et al., 2020; Duan et al., 2024).

Studi klinis psilosibin dalam kondisi terkontrol menunjukkan bahwa agonisme reseptor serotonergik dapat berkaitan dengan perbaikan gejala depresi pada kelompok tertentu, tetapi hasil ini tidak dapat digeneralisasikan ke semua senyawa pengikat 5-HT2A ataupun disamakan dengan efek antagonis (Davis et al., 2021; Carhart-Harris et al., 2021; Goodwin et al., 2022; von Rotz et al., 2023; Raison et al., 2023). Mekanisme neuroplastisitas yang melibatkan 5-HT2A juga mendukung perlunya uji fungsional, bukan hanya penghitungan energi ikat (Vargas et al., 2023; Husain et al., 2023; Kargbo, 2024; Arias et al., 2024).

Tanaman kemangi (*Ocimum basilicum L.*) memiliki beragam komponen fenolik, flavonoid, dan metabolit sekunder dengan potensi antioksidan yang dipengaruhi varietas, metode ekstraksi, budidaya, serta kondisi penyimpanan. Temuan tersebut didukung oleh analisis kimia ekstrak, metabolomik, dan studi fitokimia beberapa tahun terakhir (Teofilovic et al., 2021; Mahmoud et al., 2022; Nadeem et al., 2022; Qamar et al., 2023; Zayed et al., 2023; Jakovljevic et al., 2024; Ryu et al., 2024; Hamid et al., 2024). Namun, laporan umum bahwa suatu tanaman mengandung polifenol bukan bukti otomatis bahwa ketiga senyawa yang diteliti telah dikonfirmasi kadarnya pada sampel tanaman penelitian ini.

Literatur farmakologi memberikan rasional tambahan bahwa polifenol atau flavonoid dapat memengaruhi stres oksidatif, neuroinflamasi, serta sejumlah jalur biologis terkait depresi, meskipun sebagian besar bukti masih bersifat praklinis dan heterogen (Kabra et al., 2022; Chen, Peng, et al., 2022; Jazvinscak Jembrek et al., 2023; Alizadeh et al., 2024). Bukti mengenai aeskuletin pada model eksperimental sistem saraf juga lebih dekat dengan efek antiinflamasi dan antioksidan daripada pembuktian aksi antagonis 5-HT2A (Yao et al., 2022; Danis et al., 2023).

Urgensi kajian ini terletak pada kebutuhan untuk menilai kembali secara kritis keluaran in silico yang telah beredar sebelum hasil tersebut digunakan sebagai dasar pengembangan kandidat terapeutik, karena kesalahan deskriptor atau klaim yang berlebihan dapat menyesatkan penelitian lanjutan. Kebaruan kajian ini adalah kombinasi audit konsistensi

deskriptor molekul, penelusuran literatur 2020–2026, dan pembatasan klaim berdasarkan tingkat evidensi, yang tidak dilakukan pada naskah awal. Kajian ini bertujuan (1) menyajikan ulang prediksi interaksi tiga senyawa dengan struktur 5-HT2A, (2) mengintegrasikan indikator ADMET dan kemiripan obat, serta (3) mengevaluasi konsistensi deskriptor dan membatasi klaim terapeutik berdasarkan tingkat evidensinya.

Kontribusi kajian ini adalah menyediakan contoh bagaimana hasil docking dan ADMET seharusnya dibaca, yaitu sebagai prioritas eksplorasi dan bukan sebagai bukti aktivitas farmakologis, serta menunjukkan bahwa audit deskriptor dapat mengubah interpretasi aturan Lipinski. Manfaat praktisnya adalah memberikan panduan bagi peneliti tahap awal dalam merancang validasi lanjutan, meliputi verifikasi identitas ligan, redocking tervalidasi, uji fungsi reseptor, dan pengukuran paparan di otak, sehingga sumber daya penelitian diarahkan pada kandidat yang paling menjanjikan dan klaim terapeutik tidak melampaui bukti yang tersedia.

METODE PENELITIAN

Desain, sumber data dan sasaran molekuler

Penelitian ini merupakan kajian komputasional deskriptif berbasis hasil penambatan molekuler dan prediksi farmakokinetik yang tercatat pada dokumen penelitian asli. Penyusunan ulang naskah dilakukan melalui audit konsistensi informasi struktur, penelusuran literatur 2020–2026, dan penafsiran kritis, bukan melalui pengerjaan ulang AutoDock Vina. Struktur protein yang disebutkan adalah reseptor serotonin 5-HT2A manusia, PDB 6A93, yaitu konformasi kristal yang terikat risperidon. Konformasi kristal ini relevan untuk konteks docking tetapi memerlukan penjelasan jika hendak digunakan untuk menyimpulkan aktivitas agonis atau antagonis.

Penyiapan reseptor, ligan, dan protokol docking

Dokumen asli melaporkan preparasi struktur PDB 6A93 menggunakan Discovery Studio dan AutoDock Tools, pengambilan struktur ligan dari PubChem, dan penambatan molekuler memakai AutoDock Vina melalui command prompt. Akan tetapi, berkas konfigurasi, versi aplikasi yang dijalankan, model protonasi, muatan parsial, titik pusat dan ukuran grid, exhaustiveness, seed acak, serta prosedur redocking tidak dilampirkan. Karena itu, reproduktibilitas kuantitatif, kecocokan kantong ikat, dan ketepatan pose belum dapat diverifikasi. Praktik modern menuntut dokumentasi parameter dan validasi pose melalui pembandingan dengan ligan kristal (Eberhardt et al., 2021; Che et al., 2023; Sarkar et al., 2024).

Prediksi ADMET, kemiripan obat, dan telaah descriptor

Parameter yang tersedia meliputi kelarutan, absorpsi intestinal, volume distribusi pada keadaan tunak (VDss), permeabilitas sawar darah–otak (BBB), permeabilitas sistem saraf pusat (CNS), prediksi penghambatan enzim CYP, klirens total, dan dosis letal median (LD50). Dokumen asli menyebut penggunaan pkCSM serta ProTox-II untuk parameter toksisitas/kemiripan obat. Studi ini mempertahankan angka lama sebagaimana dilaporkan dan memisahkannya dari verifikasi sifat kimia melalui entri struktur PubChem. Ketidakpastian lintas server penting ditangani karena model prediktif memiliki domain penerapan dan kinerja berbeda (Dulsat et al., 2023; Du et al., 2023; Banerjee et al., 2024; Fu et al., 2024; Venkataraman et al., 2026).

Prinsip interpretasi hasil

Skor docking dibaca sebagai estimasi fungsi penilaian pada pose hasil pencarian, bukan konstanta disosiasi eksperimental atau bukti inhibisi. Perbandingan skor hanya bersifat eksploratif apabila pengaturan dock dan identitas struktur telah sama; vilazodon serta vortioksetin diperlakukan sebagai pembanding komputasional yang dilaporkan, bukan kontrol positif spesifik antagonis 5-HT2A. Analisis tidak mencakup uji ikatan reseptor, aktivitas Gq/β-arrestin, permeabilitas BBB secara eksperimental, kultur sel, hewan, atau uji klinis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Prediksi skor penambatan molekuler

Tabel 1 menyajikan data primer dari naskah awal. Apigenin-7-O-glukuronida memiliki skor penambatan paling negatif (−8,5 kkal/mol), diikuti dihidrokaempferol-3-glukosida (−7,2 kkal/mol) dan aeskuletin (−6,5 kkal/mol). Nilai-nilai tersebut hanya menunjukkan pemeringkatan skor berdasarkan protokol yang dilaporkan; tingkat kebenaran mode ikat memerlukan konfirmasi.

Tabel 1. Skor docking terhadap struktur 5-HT2A (PDB 6A93) dari dokumen asli

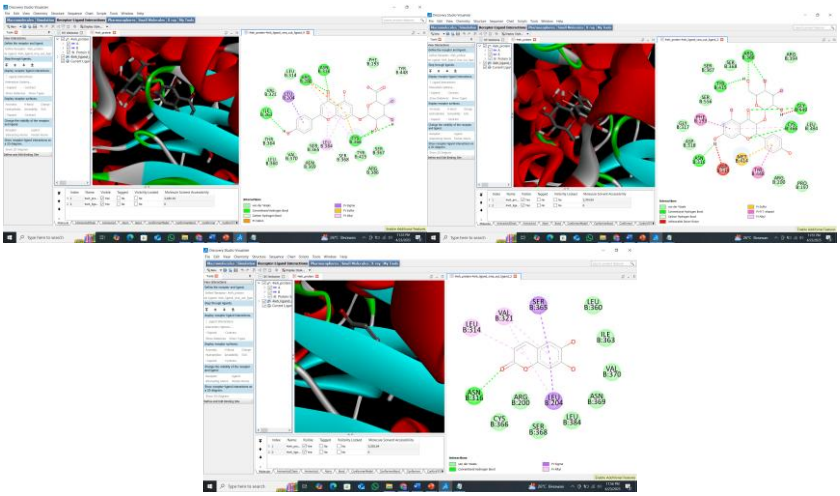
Ligan	Skor (kkal/mol)	Ikatan H (n)	Kategori
Vilazodon	-5,7	3	Pembanding terlapor
Vortioxetin	-5,6	1	Pembanding terlapor
Apigenin-7-O-glukuronida	-8,5	5	Senyawa uji
Dihidrokaempferol-3-glukosida	-7,2	6	Senyawa uji
Aeskuletin	-6,5	1	Senyawa uji

Sumber: data naskah penelitian asli; angka tidak dihitung ulang. Istilah skor docking lebih tepat daripada “aktivitas antidepresan”.

Secara numerik, selisih skor antara apigenin-7-O-glukuronida dan vilazodon sebesar 2,8 kkal/mol; sedangkan antara dihidrokaempferol-3-glukosida dan vortioksetin sebesar 1,6 kkal/mol. Selisih ini tidak dapat dipakai untuk menghitung peningkatan potensi biologis tanpa kalibrasi skor dan konfirmasi eksperimental. Ikatan hidrogen sebanyak lima atau enam pada glikosida dapat berhubungan dengan kepolaran molekul, tetapi juga berkaitan dengan penalti desolvasi dan keterbatasan penetrasi membran; jumlah ikatan hidrogen tidak otomatis berbanding lurus dengan aktivitas obat. Struktur aktif dan inaktif 5-HT2A memungkinkan mekanisme ligan yang berbeda walaupun berikatan pada kawasan yang berdekatan (Kim et al., 2020; Casey et al., 2022; Duan et al., 2024).

Visualisasi interaksi ligan dan reseptor

Gambar 1 mempertahankan tiga citra interaksi dua dimensi dari dokumen awal agar integritas penyajian hasil terjaga. Karena residu, parameter pose, dan koordinat grid tidak tersedia sebagai berkas asli, pembahasan tidak mengatribusikan ikatan pada residu spesifik secara spekulatif.



Apigenin-7-O-glukuronida Dihidrokaempferol-3-glukosida Aeskuletin

Gambar 1. Ilustrasi interaksi protein–ligan yang dipertahankan dari naskah awal (belum diverifikasi ulang)

Kehadiran gambar interaksi memberi konteks visual terhadap pose yang dilaporkan, tetapi penilaian ulang memerlukan file PDBQT, keluaran docking, anotasi residu, serta validasi RMSD. Dengan demikian, interpretasi visual dibatasi pada fakta bahwa dokumen awal memuat peta interaksi, bukan pada klaim ikatan tertentu sebagai mekanisme antagonisme.

Profil farmakokinetik dan risiko penyerapan sistem saraf pusat

Tabel 2 menunjukkan karakteristik ADMET yang sangat tidak seragam. Aeskuletin diprediksi memiliki absorpsi intestinal tertinggi (86,29%) dan log BB sebesar 0,025, sedangkan kedua glikosida menunjukkan absorpsi dan indeks BBB yang lebih rendah. Karena sasaran reseptor berada di otak, kemampuan mencapai konsentrasi yang memadai pada sistem saraf pusat sama pentingnya dengan skor docking. Integritas BBB serta transporter obat membuat hubungan antara prediksi log BB dan paparan obat dalam otak tidak sederhana (Wu et al., 2023).

Tabel 2. Profil ADMET dari naskah asli (tidak dihitung ulang)

Parameter	Apigenin-7-O-glukuronida	Dihidrokaempferol-3-glukosida	Aeskuletin
Kelarutan Air	−2.762 log mol/L	−2.359 log mol/L	−2.497 log mol/L
Penyerapan intestinal	15.25%	36.32%	86.29%
Volume Distribution (VDss)	0.319 log L/Kg	0.805 log L/Kg	0.528 log L/Kg
BBB Permeabilitas	−1.305 log BB	−1.26 log BB	0.025 log BB
CNS Permeabilitas	−3.793 log PS	−4.009 log PS	−2.296 log PS
CYP1A2	No	No	No
CYP2C19	No	No	No
CYP2C9	No	No	No
CYP2D6	No	No	No
CYP3A4	No	No	No
Total Clearance	0.588 mL/min/kg	−0.091 mL/min/kg	0.671 mL/min/kg
Dosis letal 50%	5000 mg/kg	2300 mg/kg	945 mg/kg

Catatan: untuk baris prediksi CYP, “No” berarti tidak diprediksi sebagai inhibitor enzim pada model yang digunakan; bukan bukti tidak terjadi interaksi obat. Nilai klirens negatif perlu ditelaah sebagai keluaran model, bukan nilai fisiologis klirens negatif yang terukur.

Kedua turunan glikosida memperlihatkan absorpsi intestinal prediksi rendah hingga sedang (15,25% dan 36,32%) dan log PS CNS sangat negatif (−3,793 dan −4,009). Temuan tersebut menimbulkan persoalan keseimbangan antara interaksi in silico yang tampak baik dan kemungkinan rendahnya pajanan target secara in vivo. Literatur menunjukkan bahwa glikosilasi, polaritas dan transformasi metabolik sangat memengaruhi bioavailabilitas flavonoid (Naeem et al., 2022; Chen, Cao, et al., 2022). Oleh karena itu, senyawa dengan skor docking paling negatif belum tentu menjadi kandidat obat sistem saraf pusat paling menjanjikan.

Prediksi tidak menghambat CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 maupun CYP3A4 pada tiga ligan masih memerlukan pemeriksaan nilai probabilitas dan domain aplikasi masing-masing model. Hasil LD50 yang lebih tinggi pada apigenin-7-O-glukuronida (5.000 mg/kg) daripada aeskuletin (945 mg/kg) juga tidak sama dengan jaminan keamanan kronik, reproduksi, hepatotoksisitas atau keamanan klinis. Model generasi baru memperlihatkan peningkatan cakupan, tetapi keputusan keselamatan obat harus didasarkan pada beberapa endpoint validasi (Dulsat et al., 2023; Banerjee et al., 2024; Fu et al., 2024; Du et al., 2023).

Audit konsistensi sifat molekul dan aturan Lipinski

Tabel 3 mereproduksi deskriptor yang ditulis pada penelitian awal. Pemeriksaan silang terhadap PubChem mengungkapkan nilai massa dan jumlah donor/akseptor ikatan hidrogen yang berbeda, terutama untuk dua ligan terglikosilasi. Perbedaan tersebut material karena dapat mengubah interpretasi pelanggaran aturan Lipinski serta prediksi penyerapan membran. Dengan demikian, label “drug-likeness: yes” pada tabel semula tidak boleh diulang sebagai kesimpulan final.

Tabel 3. Deskriptor aturan Lipinski sebagaimana tercatat dalam naskah asli

Deskriptor awal	Apigenin-7-O-glukuronida	Dihidrokaempferol-3-glukosida	Aeskuletin
Molecular mass (Less than 500 Dalton)	437	439	178
Hydrogen bond donor (Less than 5)	2	3	2
Hydrogen bond acceptors (Less than 10)	19	22	9
Molar Refractivity (40–130)	97.65	94.84	46.53
Drug-likeness	Yes	Yes	Yes
Violation	1	1	0
LogP (Less than 5)	2.15	1.91	1.2

Sumber: dokumen awal, termasuk pernyataan “drug-likeness: yes” yang perlu diverifikasi ulang; bukan hasil rekalkulasi.

Pada Tabel 4, audit struktur menunjukkan bobot molekul apigenin-7-O-glukuronida 446,4 g/mol dan dihidrokaempferol-3-glukosida 450,4 g/mol, bukan 437 dan 439. Keduanya memiliki masing-masing 6/11 dan 7/11 donor/akseptor hidrogen berdasarkan entri PubChem; aeskuletin (esculetin) memiliki 2/4. Data ini bertentangan dengan angka donor/akseptor 2/19,

3/22, dan 2/9 pada dokumen asli. Audit ini menggunakan sumber eksternal yang berbeda dari output asli sehingga perlu memverifikasi ulang PubChem CID, protonasi, tautomer dan stereokimia secara konsisten sebelum semua analisis dihitung ulang.

Tabel 4. Pemeriksaan silang identitas dan sifat kimia berdasarkan entri PubChem

Identitas senyawa (PubChem CID)	Massa (g/mol)	HBD / HBA	Keterangan
Apigenin-7-O-glukuronida (5319484)	446,4	6 / 11	Pelanggaran HBD dan HBA
Dihidrokaempferol-3-glukosida (14354979)	450,4	7 / 11	Pelanggaran HBD dan HBA
Aeskuletin (5281416)	178,14	2 / 4	HBD/HBA memenuhi batas

Sumber pemeriksaan: PubChem (CID 5319484, 14354979, 5281416), diakses untuk verifikasi identitas struktur. Tabel 4 adalah audit pustaka sekunder, bukan hasil pemodelan ulang. HBD: donor ikatan H; HBA: akseptor ikatan H.

Interpretasi farmakokinetik memerlukan keterkaitan antara massa, polaritas, ionisasi, dan kadar metabolit aktif. Turunan glikosida dapat mengalami transformasi di lumen usus, hati, atau mikrobiota sebelum mencapai target, sedangkan senyawa yang relatif lebih kecil dapat memperlihatkan distribusi berbeda. Kondisi tersebut memperkuat keharusan validasi eksperimental dengan uji permeabilitas epitel, microsomal stability, transporter, dan model BBB (Naeem et al., 2022; Chen, Cao, et al., 2022; Wu et al., 2023).

Sintesis literatur terbaru dan implikasi penemuan kandidat obat

Secara biologis, potensi senyawa berbasis tanaman harus dibedakan ke dalam tiga tingkat bukti: (i) keberadaan kimia dalam tanaman, (ii) aktivitas pada protein atau jalur biologis, dan (iii) manfaat klinis untuk depresi. Kajian fitokimia kemangi baru menjelaskan komposisi dan kapasitas antioksidan yang bervariasi; aktivitas antidepresan langsung dari senyawa terpilih terhadap 5-HT2A belum dapat disimpulkan hanya karena keduanya terdapat dalam satu argumen literatur (Mahmoud et al., 2022; Jakovljevic et al., 2024; Hamid et al., 2024).

Penelitian uji klinis pada agonis psikedelik memperlihatkan bahwa modulasi 5-HT2A mempunyai peluang translasi tetapi bergantung pada mode agonisme, kondisi klinis, dan pengawasan keselamatan yang spesifik (Goodwin et al., 2022; Raison et al., 2023; Duan et al., 2024). Sebaliknya, antagonisme 5-HT2A juga relevan sebagai karakteristik sejumlah antipsikotik tambahan pada beberapa kondisi psikiatri (Casey et al., 2022; Vas et al., 2023). Ketidaksamaan arah kerja ini menegaskan bahwa docking tidak dapat menetapkan bahwa ligan uji merupakan inhibitor reseptor.

Untuk tahap seleksi berikutnya, skema validasi yang logis adalah verifikasi kimia menggunakan standar senyawa/LC–MS, penyiapan reseptor dan ligan dengan protonasi yang benar, validasi redocking risperidon, docking pembanding agonis serta antagonis terkarakterisasi, dan replikasi lintas scoring function. Hasil docking selanjutnya dapat dilengkapi simulasi dinamika molekuler, estimasi energi bebas, serta pengujian ikatan radioligan dan respons Gq/β-arrestin. Pengujian farmakokinetik memerlukan ADMET prediktif lintas platform, lalu absorpsi dan distribusi otak melalui model eksperimental sebelum studi perilaku hewan (Eberhardt et al., 2021; Che et al., 2023; Sarkar et al., 2024; Venkataraman et al., 2026).

Keterbatasan penelitian

Keterbatasan utama adalah tidak tersedianya data mentah komputasional untuk rerun, belum disertakannya validasi parameter docking dan kontrol farmakologis spesifik 5-HT2A, tidak dibuktikannya kadar dan identitas ketiga senyawa dalam sampel Ocimum basilicum, serta adanya ketidaksesuaian deskriptor molekul pada keluaran awal. Tidak tersedia pengujian aktivitas antagonis/agonis, toksisitas eksperimental, ataupun konsentrasi senyawa dalam otak. Karena itu, studi ini merupakan evaluasi hipotesis penemuan obat tahap awal, tidak mendukung rekomendasi penggunaan herbal untuk pasien depresi.

KESIMPULAN

Apigenin-7-O-glukuronida menghasilkan skor penambatan paling negatif terhadap struktur 5-HT2A yang dilaporkan (−8,5 kkal/mol), diikuti dihidrokaempferol-3-glukosida (−7,2 kkal/mol) dan aeskuletin (−6,5 kkal/mol). Namun, indikator farmakokinetik memperlihatkan hambatan absorpsi intestinal dan penetrasi sistem saraf pusat untuk dua glikosida, sedangkan audit PubChem menemukan ketidaksesuaian deskriptor Lipinski pada tabel penelitian awal. Temuan tersebut mendukung pemeringkatan awal untuk penelitian lanjutan, bukan membuktikan efek antagonis 5-HT2A atau efektivitas terapi depresi. Tahap berikut yang diprioritaskan adalah verifikasi struktur, redocking yang tervalidasi, uji farmakologi fungsional, dan pengukuran paparan di otak.

PENDANAAN

Informasi pendanaan tidak dinyatakan dalam dokumen sumber. Pernyataan final perlu dikonfirmasi oleh kedua penulis sebelum pengiriman ke jurnal.

KONFLIK KEPENTINGAN

Informasi mengenai potensi konflik kepentingan belum disertakan dalam dokumen sumber dan perlu dinyatakan secara eksplisit setelah dikonfirmasi oleh seluruh penulis.

KONTRIBUSI PENULIS

Pembagian kontribusi berdasarkan taksonomi CRediT (konseptualisasi, metodologi, analisis, penulisan, supervisi dan persetujuan versi akhir) perlu dikonfirmasi oleh Harsoeni dan Hanief Al Hadi; kontribusi individual tidak direka dalam naskah ini.

PERNYATAAN PENGGUNAAN KECERDASAN ARTIFISIAL GENERATIF

Kecerdasan artifisial generatif digunakan sebagai bantuan penyuntingan bahasa, penataan struktur manuskrip, dan pengorganisasian ringkasan literatur. Angka penelitian asli dipertahankan dan hasil audit eksternal diberi label terpisah. Para penulis wajib memeriksa seluruh sitasi, hasil, dan interpretasi sebelum pengiriman serta bertanggung jawab atas integritas naskah final.

REFERENSI

Al Azzam, K. (2023). SwissADME and pkCSM webservers predictors: An integrated online platform for accurate and comprehensive predictions for in silico ADME/T properties of artemisinin and its derivatives. Complex Use of Mineral Resources, 325(2), 14–21. https://doi.org/10.31643/2023/6445.13

Alizadeh, A., Pourfallah-Taft, Y., Khoshnazar, M., Safdari, A., Komari, S. V., Zanganeh, M., Sami, N., Valizadeh, M., Faridzadeh, A., Alijanzadeh, D., Mazhari, S. A., Khademi, R., Kheirandish, A., & Naziri, M. (2024). Flavonoids against depression: A comprehensive review of literature. Frontiers in Pharmacology, 15, 1411168. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1411168

Arias, H. R., Rudin, D., Luethi, D., Valenta, J., Lesniak, A., Czartoryska, Z., Olejarz-Maciej, A., Doroz-Plonka, A., Manetti, D., De Deurwaerdere, P., Romanelli, M. N., Handzlik, J., Liechti, M. E., & Chagraoui, A. (2024). The psychoplastogens ibogaminalog and ibogainalog induce antidepressant-like activity in naive and depressed mice by mechanisms involving 5-HT2A receptor activation and serotonergic transmission. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 111217. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.111217

Banerjee, P., Kemmler, E., Dunkel, M., & Preissner, R. (2024). ProTox 3.0: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. Nucleic Acids Research, 52(W1), W513–W520. https://doi.org/10.1093/nar/gkae303

Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. The New England Journal of Medicine, 384(15), 1402–1411. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994

Casey, A. B., Cui, M., Booth, R. G., & Canal, C. E. (2022). "Selective" serotonin 5-HT2A receptor antagonists. Biochemical Pharmacology, 200, 115028. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115028

Che, X., Liu, Q., & Zhang, L. (2023). An accurate and universal protein-small molecule batch docking solution using AutoDock Vina. Results in Engineering, 19, 101335. https://doi.org/10.1016/j.rineng.2023.101335

Chen, L., Cao, H., Huang, Q., Xiao, J., & Teng, H. (2022). Absorption, metabolism and bioavailability of flavonoids: A review. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 62(28), 7730–7742. https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1917508

Chen, Y., Peng, F., Xing, Z., Chen, J., Peng, C., & Li, D. (2022). Beneficial effects of natural flavonoids on neuroinflammation. Frontiers in Immunology, 13, 1006434. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1006434

Danis, A., Kilinc, Y. B., Torun, I. E., Hanci, F., Kilinc, E., & Ankarali, H. (2023). Esculetin alleviates pentylenetetrazole-induced seizures, cognitive impairment and pro-inflammatory cytokines and suppresses penicillin-induced epileptiform activity in rats. Life Sciences, 313, 121300. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121300

Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry, 78(5), 481–489. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285

Du, B.-X., Xu, Y., Yiu, S.-M., & Yu, H. (2023). ADMET property prediction via multi-task graph learning under adaptive auxiliary task selection. iScience, 26(11), 108285. https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108285

Duan, W., Cao, D., Wang, S., & Cheng, J. (2024). Serotonin 2A receptor (5-HT2AR) agonists: Psychedelics and non-hallucinogenic analogues as emerging antidepressants. Chemical Reviews, 124(1), 124–163. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.3c00375

Dulsat, J., Lopez-Nieto, B., Estrada-Tejedor, R., & Borrell, J. I. (2023). Evaluation of free online ADMET tools for academic or small biotech environments. Molecules, 28(2), 776. https://doi.org/10.3390/molecules28020776

Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New docking methods, expanded force field, and Python bindings. Journal of Chemical Information and Modeling, 61(8), 3891–3898. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203

Fu, L., Shi, S., Yi, J., Wang, N., et al. (2024). ADMETlab 3.0: An updated comprehensive online ADMET prediction platform enhanced with broader coverage, improved performance, API functionality and decision support. Nucleic Acids Research, 52(W1), W422–W431. https://doi.org/10.1093/nar/gkae236

Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., Bird, C., et al. (2022). Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. The New England Journal of Medicine, 387, 1637–1648. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206443

Hamid, S., Oukil, N. F., Moussa, H., Djihad, N., Mroz, M., Kusznierewicz, B., Attia, A., Djenadi, K., Mahdjoub, M. M., Bouhenna, M. M., et al. (2024). Chemical and biological characterization of Ocimum basilicum L. phenolic extract and essential oil derived through ultrasound and microwave-assisted extraction techniques. Food Bioscience, 60, 104359. https://doi.org/10.1016/j.fbio.2024.104359

Husain, M. I., Ledwos, N., Fellows, E., Baer, J., Rosenblat, J. D., Blumberger, D. M., Mulsant, B. H., & Castle, D. J. (2023). Serotonergic psychedelics for depression: What do we know about neurobiological mechanisms of action?. Frontiers in Psychiatry, 13, 1076459. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.1076459

Jakovljevic, D., Kruszka, D., Waligórski, P., Warchoł, M., & Skrzypek, E. (2024). Untargeted metabolomic in basil cell cultures—A case study of Ocimum basilicum L. var. minimum Alef.. Physiologia Plantarum, 176(1), e14203. https://doi.org/10.1111/ppl.14203

Jazvinscak Jembrek, M., Orsolic, N., Karlovic, D., & Peitl, V. (2023). Flavonols in action: Targeting oxidative stress and neuroinflammation in major depressive disorder. International Journal of Molecular Sciences, 24(8), 6888. https://doi.org/10.3390/ijms24086888

Kabra, A., Garg, R., Brimson, J., Zivkovic, J., Almawash, S., Ayaz, M., Nawaz, A., Hassan, S. S. U., & Bungau, S. (2022). Mechanistic insights into the role of plant polyphenols and their nano-formulations in the management of depression. Frontiers in Pharmacology, 13, 1046599. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1046599

Kargbo, R. B. (2024). Neuropharmacological advances: Harnessing 5-HT2A receptor modulators and psychoplastogens. ACS Medicinal Chemistry Letters, 15(2), 171–173. https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.4c00003

Kim, K., Che, T., Panova, O., DiBerto, J. F., Lyu, J., Krumm, B. E., Wacker, D., Robertson, M. J., Seven, A. B., Nichols, D. E., Shoichet, B. K., Skiniotis, G., & Roth, B. L. (2020). Structure of a hallucinogen-activated Gq-coupled 5-HT2A serotonin receptor. Cell, 182(6), 1574–1588.e19. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.024

Mahmoud, E., Starowicz, M., Ciska, E., Topolska, J., & Farouk, A. (2022). Determination of volatiles, antioxidant activity, and polyphenol content in the postharvest waste of Ocimum basilicum L.. Food Chemistry, 375, 131692. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131692

Nadeem, H. R., Akhtar, S., Sestili, P., et al. (2022). Toxicity, antioxidant activity, and phytochemicals of basil (Ocimum basilicum L.) leaves cultivated in Southern Punjab, Pakistan. Foods, 11(9), 1239. https://doi.org/10.3390/foods11091239

Naeem, A., Ming, Y., Pengyi, H., Jie, K. Y., Yali, L., Haiyan, Z., Shuai, X., Wenjing, L., Ling, W., Xia, Z. M., Shan, L. S., & Qin, Z. (2022). The fate of flavonoids after oral

administration: A comprehensive overview of its bioavailability. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 62(22), 6169–6186. https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1898333

Qamar, F., Sana, A., Naveed, S., & Faizi, S. (2023). Phytochemical characterization, antioxidant activity and antihypertensive evaluation of Ocimum basilicum L. in L-NAME induced hypertensive rats and its correlation analysis. Heliyon, 9(4), e14644. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14644

Raison, C. L., Sanacora, G., Woolley, J., Heinzerling, K., Dunlop, B. W., Brown, R. T., Kakar, R., Hassman, M., Trivedi, R. P., Robison, R., Gukasyan, N., Nayak, S. M., Hu, X., O'Donnell, K. C., Kelmendi, B., Sloshower, J., Penn, A. D., Bradley, E., Kelly, D. F., et al. (2023). Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder: A randomized clinical trial. JAMA, 330(9), 843–853. https://doi.org/10.1001/jama.2023.14530

Ryu, D. H., Cho, J. Y., Hamayun, M., Lee, D. G., & Kim, H.-Y. (2024). Metabolic modulation of basil (Ocimum basilicum L.): An insight into growth, metabolomics and antioxidant activity under varying temperature and light conditions. Chemical and Biological Technologies in Agriculture, 11, 10. https://doi.org/10.1186/s40538-023-00532-2

Sarkar, A., Concilio, S., Sessa, L., Marrafino, F., & Piotto, S. (2024). Advancements and novel approaches in modified AutoDock Vina algorithms for enhanced molecular docking. Results in Chemistry, 7, 101319. https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101319

Sforzini, L., Worrell, C., Kose, M., Anderson, I. M., Aouizerate, B., Arolt, V., Bauer, M., Baune, B. T., Blier, P., Cleare, A. J., Cowen, P. J., Dinan, T. G., Fagiolini, A., et al. (2022). A Delphi-method-based consensus guideline for definition of treatment-resistant depression for clinical trials. Molecular Psychiatry, 27, 1286–1299. https://doi.org/10.1038/s41380-021-01381-x

Teofilovic, B., Grujic-Letic, N., Karadzic, M., Kovaecvic, S., Podunavac-Kuzmanovic, S., Gligoric, E., & Gadzuric, S. (2021). Analysis of functional ingredients and composition of Ocimum basilicum. South African Journal of Botany, 141, 227–234. https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.04.035

Vahid-Ansari, F., & Albert, P. R. (2021). Rewiring of the serotonin system in major depression. Frontiers in Psychiatry, 12, 802581. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.802581

Vargas, M. V., Dunlap, L. E., Dong, C., Carter, S. J., Tombari, R. J., Jami, S. A., Cameron, L. P., Patel, S. D., Hennessey, J. J., Saeger, H. N., McCorvy, J. D., Gray, J. A., Tian, L., & Olson, D. E. (2023). Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT2A receptors. Science, 379(6633), 700–706. https://doi.org/10.1126/science.adf0435

Vas, C., Jain, A., Trivedi, M., Jha, M. K., & Mathew, S. J. (2023). Pharmacotherapy for treatment-resistant depression: Antidepressants and atypical antipsychotics. Psychiatric Clinics of North America, 46(2), 261–275. https://doi.org/10.1016/j.psc.2023.02.012

Venkataraman, M., Rao, G. C., Madavareddi, J. K., & Maddi, S. R. (2026). Leveraging machine learning models in evaluating ADMET properties for drug discovery and development. ADMET and DMPK. https://doi.org/10.5599/admet.2772

von Rotz, R., Schindowski, E. M., Jungwirth, J., Schuldt, A., Rieser, N. M., Zahoranszky, K., Seifritz, E., Nowak, A., Nowak, P., Jäncke, L., Preller, K. H., & Vollenweider, F. X. (2023). Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. eClinicalMedicine, 56, 101809. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101809

Wu, D., Chen, Q., Chen, X., Han, F., Chen, Z., & Wang, Y. (2023). The blood–brain barrier: Structure, regulation and drug delivery. Signal Transduction and Targeted Therapy, 8, 217. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01481-w

Yan, G., Zhang, Y., Wang, S., Yan, Y., Liu, M., Tian, M., & Tian, W. (2024). Global, regional, and national temporal trend in burden of major depressive disorder from 1990 to 2019: An analysis of the global burden of disease study. Psychiatry Research, 337, 115958. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115958

Yao, X., Yu, M., Zhou, Y., & Guan, H. (2022). Esculetin ameliorates cognitive impairments in D-galactose-induced Alzheimer's disease rats by inhibiting inflammation and oxidative stress. Pharmacognosy Magazine, 18(79), 540–547. https://doi.org/10.4103/pm.pm_524_21

Zayed, A., Farag, M. A., Mehring, A., Salem, M. A., Ibrahim, R. M., Alseekh, S., Fernie, A. R., & Ulber, R. (2023). Methyl jasmonate elicitation effect on the metabolic profile of cambial meristematic cells culture derived from sweet basil (Ocimum basilicum L.) in relation to antioxidant activity: Untargeted metabolomics study in a time-based approach. Phytochemistry, 213, 113777. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2023.113777

Zieba, A., Stępnicki, P., Matosiuk, D., & Kaczor, A. A. (2022). Overcoming depression with 5-HT2A receptor ligands. International Journal of Molecular Sciences, 23(1), 10. https://doi.org/10.3390/ijms23010010